

Steigerung der postoperativen Azidose durch Aminosäureinfusionen

von

Udo Braun

aus

Bayreuth

1969 № 304

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Steigerung der postoperativen Azidose durch Aminosäureinfusionen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Udo Braun

aus

Bayreuth

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. Kröncke
Referent: Privatdozent Dr. Bunte
Coreferent: Professor Dr. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung 31. Juli 1969

Herrn Prof.Dr.med. G.Hegemann danke ich für die Erlaubnis, die Untersuchungen an der Chirurgischen Universitäts-Klinik Erlangen durchführen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Privatdozent Dr.med.H. Bunte für die Beratung bei der Themenstellung und für seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Entwicklung der Aminosäureinfusionslösungen	1 - 5
Material und Methodik	5 - 10
Versuchsanordnung	10 - 12
Ergebnisse	12 - 27
Besprechung der Ergebnisse	27 - 43
Zusammenfassung	43 - 44
Literaturverzeichnis	45 - 50

Entwicklung der Aminosäureinfusionslösungen

Seit der Erkenntnis, daß die Aminosäuren das Endprodukt der Eiweißverdauung bilden, wurden unzählige Versuche unternommen, Aminosäuren intravenös zuzuführen (BRACONNOT und BOPP (21). FOLIN und van SLYKE (21) zeigten unabhängig voneinander, daß im Blut Aminosäuren vorhanden sind und der Aminosäureblutspiegel während der Eiweißverdauung deutlich ansteigt. Die Aminosäuren gelangen also direkt in den Blutstrom und werden nicht etwa vor der Resorption zu körpereigenem Eiweiß resynthetisiert, sondern erst danach. Als logische Konsequenz ergab sich aus diesen Erkenntnissen, daß eine Ernährung durch intravenöse Applikation von Aminosäuren möglich sein müßte. 1889 berichtete NEUMEISTER (21) erstmals darüber, daß es gelingt, mit Alkalien hydrolysiertes Kasein oder andere abgebaute Proteine intravenös zu infundieren, ohne daß Albuminurie oder irgendwelche toxische Erscheinungen auftreten. 1902 beschäftigte sich Otto LOEWI (21,41) mit der Eiweißsynthese im Tierkörper. Er ließ ein wässriges Homogenat aus Rinderpankreas vier Monate lang unter Chloroform (als Antiseptikum) bei 40°C autolysieren. Die entstandene Flüssigkeit gab keine Biuretreaktion mehr, war also frei von Peptonen und Proteinen. LOEWI konnte nun mit diesem Substrat als alleinige Stickstoffquelle beim Hund eine positive Stickstoffbilanz erzielen. 1904 bis 1910 hat ABDERHALDEN (2) diese wichtigen Stoffwechselprobleme weiter untersucht. Durch aufeinanderfolgende Anwendung von Pepsin, Trypsin und Erepsin gelang ihm der vollständige Abbau des Eiweißes. Man kam zu der Erkenntnis, daß das Eiweiß ein Synzytium von Bausteinen sei, die sich aus einer relativ geringen Zahl von Aminosäuren zusammensetzten, daß aber Eiweiß nicht gleich Eiweiß zu setzen sei, sondern je nach seinem Aminosäurespektrum eine verschiedene Wertigkeit besitze. Sicher

ist, daß schon ABDERHALDEN (3) die parenterale Anwendung von Aminosäuregemischen plante. Auf solchen Pionierarbeiten konnte schließlich ROSE (50) 1935 seine ausgezeichneten Arbeiten über die unterschiedliche Bedeutung der einzelnen Aminosäuren aufbauen. Ihm gelang es, Threonin als eine bis dahin unbekannte essentielle Aminosäure zu identifizieren.

Das Feld beherrschten in dieser Periode die Eiweißhydrolysate, die jedoch wegen ihrer relativ häufigen Nebenerscheinungen die anfängliche Begeisterung amerikanischer Chirurgen nicht erfüllen konnten. Es ist anzunehmen, daß die in manchen Präparaten enthaltenen, noch relativ hochmolekularen Eiweißabbauprodukte gelegentlich anaphylaktische Zustände herbeiführen. Außerdem können bei der Hydrolyse auch Dekarboxylierungsprodukte (HOPPS) wie Histamin, Tryptamin, Kadaverin und ähnliche auftreten. Auch Amonniak kann toxisch wirken (GREENSTEIN und WINITZ) (23). Die sich aus dem Peptidgehalt der Hydrolysate ergebenden Probleme, wie Nebenerscheinungen, schlechte Utilisation usw., sind offenbar recht komplex und schwer übersehbar.

Eine weitere Tatsache kann störend wirken: werden mit den Aminosäuren nicht gleichzeitig hinreichend Energiequellen, vor allem Kohlehydrate, zugeführt, werden die Aminosäuren weitgehend im Energiehaushalt verbraucht und gehen dabei dem Stickstoffhaushalt verloren. Die bisher verwendeten Invertzucker oder Glukose bzw. Fruktose haben jedoch als reduzierende Zucker den großen Nachteil, daß ihre Aldehyd- oder Ketogruppen mit den Aminogruppen der Aminosäuren reagieren, wobei sowohl der Zucker als auch die Aminosäuren Einbuße erleiden. Diese Reaktion ist als MAILLARD'sche Reaktion ("brow-

ning reaction") bekannt und verläuft sehr schnell bei Wärmeeinwirkung (Sterilisation der Infusionslösungen). LANG und Mitarbeiter (40) konnten bei dieser Reaktion das Auftreten von pharmakologisch differenten Substanzen (28) und einen Toxizitätsanstieg bei den Aminosäuren feststellen. Außerdem kommt es zur Herabsetzung der Verwertbarkeit des Präparates und somit zu einer Verschlechterung der Stickstoffbilanz (17).

Den einzigen Ausweg bot der von TREMOLIERES (58) und Firma Pfrimmer, Erlangen, geübte Ersatz von Hexosen durch Sorbit.

Blut und Plasmalösungen, bei vielen Indikationen die Mittel der Wahl, bedeuten entgegen früherer Hoffnungen für die parenterale Ernährung keine ausreichende Lösung (Abb.1)

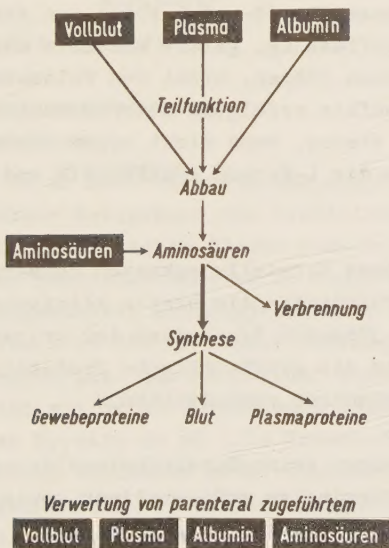


Abb.1: Aufgaben stickstoffhaltiger Infusionslösungen (nach BÜNTE) (11)

Sowohl Hämoglobin als auch die menschlichen Plasmaproteine werden nur sehr langsam abgebaut, d.h. sie besitzen sehr hohe Halbwertszeiten (52). Sie würden also erst nach langer Zeit zur Verfügung stehen. Außerdem fehlt dem Hämoglobin die essentielle Aminosäure Isoleucin vollkommen. Die Plasmaproteine haben wegen ihres niedrigen Gehaltes an verschiedenen essentiellen Aminosäuren einen geringen biologischen Wert. Daher sind sie als alleinige Eiweißquelle zur Versorgung des gesamten Organismus ungeeignet.

1939 infundierten erstmals SHOHL und BLACKFAN (56) reine Aminosäurelösungen. Mitte der 40er Jahre gelang MADDEN und WHIPPLE (42) in großen Versuchsserien der Nachweis, daß reine Aminosäurelösungen neben einer positiven Stickstoffbilanz auch eine hervorragende Verträglichkeit aufweisen.

Das MADDEN-WHIPPLE-Präparat enthielt die essentiellen Aminosäuren als Razemate (D- und L-Form) und zeigte so, daß die frühere Auffassung, gerade Razemate müßten zu toxischen Reaktionen führen, nicht den Tatsachen entspricht. Die daraufhin erfolgten Untersuchungen bewiesen, daß die D-Formen ebenso, wenn nicht sogar besser, verträglich sind als die L-Formen (GREENSTEIN und WINITZ (23,37)).

Die anfänglich hohen Herstellungskosten reiner Aminosäurelösungen verhinderten die breite klinische Anwendung, bis die jüngsten Ergebnisse der präparativen organischen Chemie die großtechnische Produktion chemisch reiner Aminosäuren ermöglichten.

Heute sind die reinen Aminosäureinfusionslösungen nicht mehr aus der chirurgischen präoperativen sowie vor allem postoperativen Therapie wegzudenken.

Da aber ein Teil der Aminosäuren über Azetessigsäure abgebaut wird (ketoplastische Aminosäuren), nach einer Operation aber immer eine latente Azidose besteht, hat uns die Frage interessiert, ob durch Infusionen von Aminosäuren die "physiologische" Azidose nennenswert oder bedrohlich gesteigert wird.

Material und Methodik

Wir gingen nach der Methode von MESSINGER-HUPPERT (46) zur quantitativen Bestimmung der Ketonkörper im Harn vor.

Verwendete Lösungen:

50%ige Essigsäure (Essigsäure 1,055-1,064 mit H_2O 1 + 1 verdünnt)

Natronlauge (etwa 32%ig)

N/10 Jodlösung

N/10 Natriumthiosulfatlösung

1%ige Stärkelösung

Ausführung: 20 ml Harn versetzt man mit 150 ml Wasser und 2 ml 50%iger Essigsäure und destilliert in Schliffapparatur mit Liebig'schem Kühler etwa 60 ml hiervon ab (Dauer der Destillation etwa 25 Min.) Als Vorlage dient ein eisgekühlter Erlenmeyer-Kolben von 500 ml Inhalt, in dem sich 150 ml Wasser befinden. In dieses soll der Vorstoß bzw. das Kühlerrohr eintauchen. Das Destillat wird mit 30 ml Natronlauge (32%ig) versetzt und aus einer Byrette 50 ml 1/10 Normal-Jodlösung (Jod muß im Überschuß vorhanden sein) zugegeben und vorsichtig umgeschüttelt. (1 Tropfen Salzsäure muß Braunfärbung an der Einfallsstelle erzeugen). Es bildet sich Jodoform, das kristallinisch ausfällt. Nach 5 Minuten

säuert man mit 25%iger Salzsäure an, bis eine deutliche Braunfärbung auftritt, titriert das überschüssige Jod mit N/10 Natriumthiosulfatlösung bis zur schwachgelben Färbung und nach Zusatz von Stärkelösung bis zur Farblosigkeit.

Der Harn muß frei von Phenol sein, da dieses mit überdestilliert wird und durch Überführung in Trijodphenol Jod verbraucht, sodaß das Resultat zu hoch wird. Phenolschwefelsäuren stören aber nicht.

Die Natronlauge muß nitritfrei sein, weil auch Nitrite Jod verbrauchen. Enthält der Harn selbst Nitrite, so muß vor der Destillation etwas Kalziumazetat zugesetzt werden.

Berechnung:

1 ml N/10 Jodlösung = 0,967 mg Azeton

Angewandte ml N/10 Jodlösung - verbrauchte ml N/10 Natriumthiosulfatlösung = Differenz

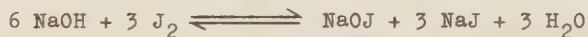
Differenz x 0,967 = mg Azeton

Normalwert:

Gesamtketonkörper als Azeton berechnet

0,02 - 0,15 g/Tagesmenge Harn

Chemie der Titration:



Als Infusionslösungen verwendeten wir AMINOFUSIN 600, eine reine razemathaltige Aminosäurelösung und das nur L-Aminosäuren enthaltende AMINOFUSIN-L 600 der Firma Pfrimmer. Beiden Infusionslösungen sind Sorbit, Vitamine und Elektrolyte zugesetzt.

Über die genaue Zusammensetzung informiert die Tabelle.

	AMINOFUSIN	AMINOFUSIN - L - 600
AS-Gehalt	5 %	5 %
<u>Aminosäuren</u>	(jeweils g/l)	
(D) L-Isoleuzin	3,2	1,4
L-Leuzin	2,4	2,4
L-Lysin	2,0	2,0
(als Base ber.)		
(D) L-Methionin	3,0	2,4
(D) L-Phenylalanin	4,0	2,2
(D) L-Threonin	2,0	1,0
(D) L-Tryptophan	1,0	0,5
(D) L-Valin	3,2	1,6
L-Arginin	6,2	6,5
(als Base ber.)		
L-Histidin	1,0	1,5
(als Base ber.)		
(D) L-Alanin	6,0	13,0
Glyzin	14,0	12,5
L-Prolin	2,0	3,0
	50,0	50,0
<u>Ketoplastische Aminosäuren</u>	(jeweils g/l)	
Isoleuzin	3,2	1,4
Leuzin	2,4	2,4
Phenylalanin	4,0	2,2
	9,6	6,0

<u>Kohlehydrate</u>	(jeweils g/l)	
Sorbit pfrimmer	100,0	50,0
Xylit pfrimmer	-	50,0
	100,0	100,0

Vitamine in beiden Präparaten (mg/l)

Ascorbinsäure	400
Inosit	500
Nikotinsäureamid	60
Pyridoxin HCL	40
Riboflavin -5-phosphat-Na	2,5
Rutin pfrimmer	200

Elektrolyte in beiden Präparaten (mval/l)

Natrium ⁺	35,0
K ⁺	25,0
Mg ⁺⁺	5,0
Azetat ⁻	35,0
Malat ⁻	22,0
Cl ⁻	43,0

Gesamtstickstoff in beiden Präparaten: 8,42 g/l

Kaloriengehalt " " " ca 600 kcal/l

Diese Infusionslösungen enthalten die essentiellen Aminosäuren (Isoleuzin, Leuzin, Lysin, Methionin, Phe-nylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin) im opti-malen Verhältnis (ROSE) (51), sodaß eine möglichst hohe Utilisation im Eiweißhaushalt und somit eine posi-tive Stickstoffbilanz gewährleistet ist.

In Fällen, in denen eine parenterale Ernährung notwendig ist, besteht neben dem Stickstoffdefizit meist gleich-zeitig eine Störung des Vitamin-, Kohlehydrat-, Mine-

ral-und Wasserhaushaltes. Eine optimale Bilanzierung erfolgt deshalb nur, wenn man eine Regulierung des gesamten Stoffwechsels anstrebt.

Wird den Aminosäuren nicht gleichzeitig Energie zugeführt, können diese nicht zum Eiweißaufbau verwendet werden, sondern werden im Energiestoffwechsel verbrannt.

Als Hauptenergiequelle enthalten AMINOFUSIN-Lösungen Sorbit-PFRIMMER. Sorbit ist ein 6-wertiger Zuckeralkohol, der keine Doppelbindungen besitzt und sich somit für die Kombination mit Aminosäuren eignet, da er beim Sterilisieren nicht die gefürchtete MAILLARD-Reaktion zeigt (24,25).

Ein Eiweißaufbau ist nur möglich, wenn auch die notwendigen Vitamine (Vit. B-Gruppe, Vit. C, Rutin) verabfolgt werden.

Schließlich ist Kalium zur Eiweiß- und zur Glykogensynthese unerlässlich.

In den letzten Jahren beschäftigen sich viele Autoren mit den Eigenschaften des AMINOFUSIN. Im Großen und Ganzen bestätigten sie alle eine ausgezeichnete Verträglichkeit und eine sehr hohe durchschnittliche Ausnutzungsquote von 90-93 % (BANSI, KEIL, ERDMANN, HELLER, SCHULTIS (5,6,7,33,20,27,54,55)).

Die Untersuchungen BANSI's ergaben, daß von dem geringen Anteil der enthaltenen D-Aminosäuren ein relativ hoher Prozentsatz utlilisiert wird (6).

Selbst dann, wenn infolge eines ausgeprägten postoperativen Katabolismus eine positive Stickstoffbilanz nicht zu erreichen war, konnte doch der starke Abbau körpereigenen Eiweißes weitgehend reduziert werden.

Der ausgeschiedene Stickstoff geht damit vorwiegend "aus

der Flasche und nicht mehr aus dem Körper verloren" (HOLDEN) (29).

Indikationen

Um uns nur auf die chirurgischen Indikationen für eine parenterale Ernährung mit Aminosäuren zu beschränken, seien hier folgende genannt:

1) Präoperativ

- a) Operationsvorbereitungen bei kanzerösen und kachektischen Patienten
- b) Resorptionsstörungen
- c) Chronische Pankreatitis

2) Postoperativ

- a) Ersatz des hohen Stickstoffverlustes nach Operationen und während der Katabolie
- b) Bei veränderter Nahrungsaufnahme
- c) Beschleunigung der Rekonvaleszenz

Versuchsordnung

Bei dem zur Verfügung stehenden Patientengut beschränkten wir uns nach Möglichkeit auf gastrointestinale Operationen, wobei es sich nicht vermeiden ließ, daß wir bei der Kontrollreihe, die kein AMINOFUSIN erhielt, auf Strumaresektionen und Mammaamputationen zurückgreifen mußten, da man Magenoperierten nicht für eine Dauer von Tagen die benötigten Aminosäuren enthalten konnte.

Selbstverständlich schlossen wir Diabetiker und Patienten mit bekannten Stoffwechselstörungen aus den Untersuchungen aus.

Einer zweiten Kontrollreihe, die nur aus Magenresezierten bestand, infundierten wir unter den gleichen Bedingungen wie der AMINOFUSIN-Reihe, täglich 1000 ml AMINOFUSIN-L 600. Da AMINOFUSIN L 600 nur L-Aminosäuren enthält im Gegensatz zu den Aminosäurerazematen des AMINOFUSIN-Pfrimmer, konnte damit dem Einwand begegnet werden, daß die von uns gefundene erhöhte Ketonurie nach AMINOFUSIN-Applikation nur den "unphysiologischen" D-Aminosäuren zuzuschreiben sei.

Die Infusionsgeschwindigkeit betrug in beiden Fällen 60 Tr./min.

Untersuchungsgang:

Bei sämtlichen für den Versuch ausgesuchten Patienten untersuchten wir nach der schon beschriebenen Methode von MESSINGER-HUPPERT jeweils die 24-Stunden-Sammelurine des praeoperativen Tages, des Operationstages und des 1., 2. und 10. postoperativen Tages quantitativ auf Ketonkörper.

1) AMINOFUSIN-Reihe:

Die 40 Patienten erhielten über 3 Tage vom Operationstag an täglich 1000 ml AMINOFUSIN 600 und je nach Bedarf bzw. Möglichkeit zusätzlich Glukose- und Elektrolytinfusionen und Bluttransfusionen. Ihnen war orale Karenz auferlegt.

Es handelt sich um:

- 17 Magenresektionen
- 7 Cholecystektomien
- 9 Totale Gastrektomien
- 7 Rektumamputationen

2) AMINOFUSIN-L-Reihe:

Den 6 Magenresezierten wurden unter den gleichen Bedingungen täglich 1000 ml AMINOFUSIN-L-600 infundiert.

3) Kontrollreihe:

Diese 31 Personen erhielten keinerlei parenterale Aminosäure-Ernährung, wurden aber ansonsten je nach Bedarf mit Glukose- und Elektrolytinfusionen behandelt. Sie bekamen, sobald es möglich war, auf oralem Wege Nahrung. Bei dieser Gruppe handelte es sich um:

Strumaresektionen, Herniotomien, Cholecystektomien und Mamma-Amputationen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1-7 festgehalten und in den Abbildungen 2-9 graphisch dargestellt.

Ketonkörpermenge pro Tag im 24-St.-Urin als Azeton ber. (in g)

<u>Nr.</u>	<u>Praeop.Tag</u>	<u>Op.Tag</u>	<u>1.postop.Tag</u>	<u>2.postop.Tag</u>	<u>10.postop.Tag</u>
1	0,204	0,365	0,164	0,137	0,188
2	0,297	0,301	0,093	0,089	0,086
3	0,036	0,197	-	-	0,077
4	0,104	0,222	0,124	0,088	-
5	0,004	0,036	0,057	0,023	0,077
6	0,033	0,274	0,048	0,178	0,102
7	0,029	0,125	0,116	0,091	0,018
8	0,123	0,303	-	0,141	0,021
9	0,035	0,141	0,123	0,071	0,065
10	0,144	0,193	0,111	0,078	0,033
11	0,007	0,040	0,048	0,051	0,012
12	0,094	0,338	0,297	0,153	0,006
13	0,107	0,188	-	0,120	-
14	0,152	0,205	0,149	0,093	0,009
15	0,170	0,397	0,128	0,119	0,051
16	0,052	0,099	0,079	0,176	0,022
17	0,093	0,104	0,112	0,089	0,127
18	-	0,321	0,244	-	-
19	0,039	0,200	0,123	-	-
20	0,087	0,116	0,012	0,261	0,005
21	0,065	0,290	0,281	0,098	0,019
22	-	0,241	0,101	0,097	-
23	0,036	0,067	0,278	0,103	0,020
24	-	-	0,066	0,072	-
25	0,008	0,099	0,056	1	-
26	0,102	0,182	0,171	0,170	0,043
27	-	-	0,132	0,120	-
28	0,062	-	0,279	0,135	0,019
29	0,036	0,041	0,058	0,064	0,002
30	0,093	0,574	0,157	0,062	0,010
31	0,062	0,188	0,145	0,082	0,007
<u>Σx</u>	2,274	5,847	3,752	2,961	1,019
<u>M</u>	0,084	0,209	0,137	0,110	0,044

Tab.1: Ketonkörperausscheidung 24-Std.-Harn bei 31 Kontroll-Patienten ohne Aminosäureinfusionen.

Bei unseren Kontrollpersonen ohne parenterale Aminosäurezufuhr findet sich bereits am Operationstag ein Anstieg der mittleren täglichen Ketonkörperausscheidung um 0,125 g gegenüber der präoperativen Zeit (Abb.2). In den beiden folgenden Tagen sinkt die Ausscheidung auf Normalwerte zurück.

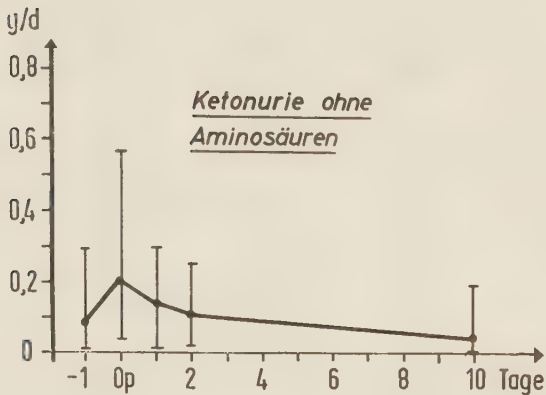


Abb.2.: Ergebnisse der Kontrollreihe ohne Aminosäureinfusionen

Tägliche Ausscheidung der Gesamtketonkörper gemessen in g.
Die Kurve zeigt die Mittelwerte mit Abweichung der Einzelwerte an den jeweiligen Tagen.

Dagegen sieht man bei der AMINOFUSIN-Razemat-Reihe einen beträchtlichen Anstieg der Ketonurie, deren Spitze mit 0,498 g / Tag am 1. postoperativen Tag liegt. (Abb.3) Der Unterschied zu dem entsprechenden Wert der Kontrollreihe beträgt 0,361 g Gesamtketonkörper im 24-Std.-Sammelurin.

Ketonkörpermenge pro Tag im 24-Std.-Urin als Azeton (in g)

Nr. Operation	Praeop. Tag	Operat. Tag	1.postop. Tag	2.postop. Tag	10.postop. Tag
1 Rektum-Amput.	0,100	0,367	-	0,272	0,052
2 Totale Gastrektomie	0,242	0,722	0,522	0,575	0,099
3 Magenresekt.	0,168	0,676	2,463	0,420	0,123
4 Magenresekt.	0,123	0,440	0,489	-	-
5 Cholecystekt.	-	0,281	0,290	-	0,112
6 Totale Gastrektomie	0,189	0,374	0,465	0,271	0,111
7 Cholecystektomie	0,024	0,319	0,290	0,174	0,098
8 Magenresekt.	0,087	-	0,416	0,329	-
9 Magenresekt.	0,098	0,678	0,270	0,507	0,056
10 Cholecystekt.	0,043	0,188	0,145	0,082	0,32
11 Rekt.-Amput.	-	0,331	0,467	0,313	-
12 Cholecystekt.	0,241	0,321	-	0,251	-
13 Magenresekt.	0,124	0,338	0,627	0,534	0,159
14 Magenresekt.	0,065	0,290	0,610	0,601	0,134
15 Cholecystekt.	0,101	-	0,376	-	0,151
16 Magenresekt.	0,177	0,293	-	0,381	-
17 Rektum-Amput.	0,010	0,140	0,240	0,271	0,047
18 Totale Gastrektomie	0,093	0,104	0,290	0,236	0,123
19 Magenresekt.	0,133	-	0,502	-	0,134
20 Totale Gastrektomie	-	0,297	0,574	0,443	0,172
21 Rektum-Amput.	0,145	0,300	0,367	-	0,088
22 Magenresekt.	0,099	0,254	0,287	0,326	0,076
23 Magenresekt.	0,070	0,441	0,480	0,510	0,187
24 Magenresekt.	0,326	0,701	0,770	0,725	0,102
25 Rektum-Amput.	0,102	0,338	0,627	0,543	-
26 Totale Gastrektomie	0,099	-	0,571	0,400	-
27 Magenresekt.	0,014	0,361	0,410	0,582	0,064
28 Totale Gastrektomie	0,040	0,368	0,461	0,509	0,121
29 Totale Gastrektomie	0,060	0,271	-	0,543	-
30 Magenresekt.	0,146	0,124	0,293	0,299	0,032
31 Rektum-Amput.	0,102	0,343	0,371	0,497	0,056
32 Totale Gastr.	-	-	-	0,662	0,099
33 Magenresekt.	0,007	-	0,278	0,465	0,134

34 Magenresekt.	0,278	0,537	0,677	0,638	0,090
35 Magenresekt.	-	-	0,461	0,522	0,040
36 Totale					
Gastrektomie	0,089	0,721	-	-	0,100
37 Cholecystekt.	0,008	0,211	0,288	0,216	0,021
38 Cholecystekt.	0,034	0,199	0,301	-	0,072
39 Magenresekt.	0,012	0,312	0,455	-	-
40 Rektum-Amput.	0,008	0,501	0,798	0,241	0,012

Σx	3,557	12,141	16,931	13,338	2,897
------------	-------	--------	--------	--------	-------

M	0,101	0,367	0,498	0,417	0,093
---	-------	-------	-------	-------	-------

Tab.2: Ketonkörperausscheidung im 24-Std.-Urin bei 40 Patienten der AMINOFUSIN-Razemat-Reihe nach täglicher Infusion von je 1000 ml AMINOFUSIN-600

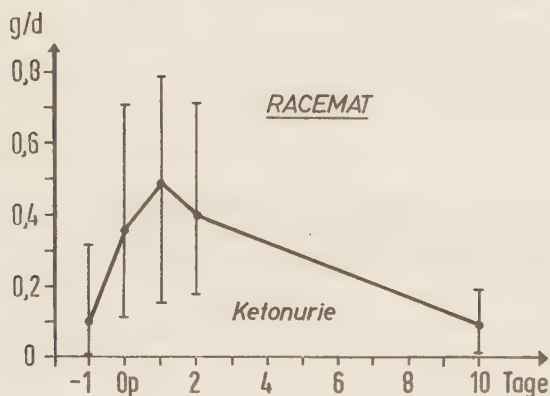


Abb.3: Ergebnisse der AMINOFUSIN-Razemat-Reihe

Tägliche Ausscheidung der Gesamtketonkörper nach Infusion von täglich je 1000 ml AMINOFUSIN-600

Infusionsgeschwindigkeit: 60 Tr./min.

Die Kurve zeigt die Mittelwerte mit Abweichung der Einzelwerte an den jeweiligen Tagen

Ebenso konnten wir bei der AMINOFUSIN-L-Reihe eine im Vergleich zu der aminosäurefreien Kontrollreihe um 0,278 g erhöhte Ketonkörperausscheidung im 24-Std.-Sammelurin feststellen, deren Maximum mit 0,415 g am 1. Tag nach der Operation liegt (Abb.4). Bei dieser Gruppe wurden jedoch im Mittel 0,083 g weniger Azeton am 1. postoperativen Tag ausgeschieden als bei der AMINOFUSIN-Razemat-Reihe.

Ketonkörpermenge pro Tag im 24.-Std.-Urin als Azeton
ber. (in g)

Nr.	Operation	Praeop. Tag	Operat. Tag	1.postop. Tag	2.postop. Tag	10.post op.Tag
1	Magenresektion	0,098	0,189	0,421	0,344	0,069
2	Magenresektion	0,124	0,222	0,404	0,317	0,140
3	Magenresektion	0,071	0,215	0,371	0,266	0,112
4	Magenresektion	0,088	0,274	0,400	0,371	0,009
5	Magenresektion	0,150	0,291	0,521	0,385	0,083
6	Magenresektion	0,100	0,197	0,370	0,298	0,092
Σx		0,631	1,388	2,487	1,981	0,505
M		0,105	0,231	0,415	0,330	0,084

Tab.3: Ketonkörperausscheidung im 24-Std.-Urin bei 6 Patienten der AMINOFUSIN-L-Reihe nach täglicher Infusion von je 1000 ml AMINOFUSIN-L-600

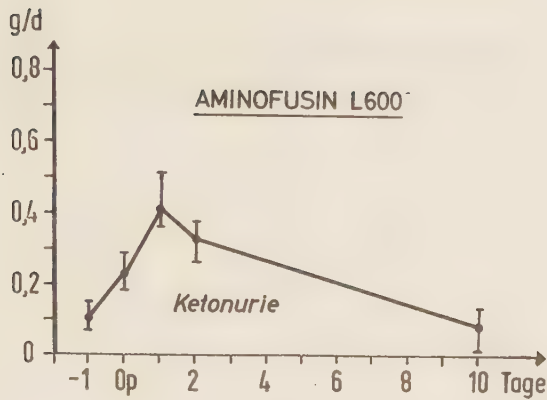


Abb.4: Ergebnisse der AMINOFUSIN-L-Reihe.

Tägliche Ausscheidung der Gesamtketonkörper nach
Infusion von täglich je 1000 ml AMINOFUSIN-L-600
Infusionsgeschwindigkeit: 60 Tr./min.

Die Kurve zeigt die Mittelwerte mit Abweichung
der Einzelwerte an den jeweiligen Tagen.

Da wir bei den Versuchen mit AMINOFUSIN-L-600 nur Magenresektionen berücksichtigten, dürfte der Vergleich mit den Magenresektionen der AMINOFUSIN-Razemat-Reihe mehr aussagen (Abb.6).

Ketonkörpermenge pro Tag im 24-Std.-Urin als Azeton (in g)

Nr. Praeop.Tag Op.Tag 1.postop.Tag 2.postop.Tag 10.postop.Tag

1	0,168	0,676	2,463	0,420	0,123
2	0,123	0,440	0,489	-	-
3	0,087	-	0,416	0,329	-
4	0,098	0,678	0,270	0,507	0,056
5	0,124	0,338	0,627	0,534	0,159
6	0,065	0,290	0,610	0,601	0,134
7	0,177	0,293	-	0,381	-
8	0,133	-	0,502	-	0,134
9	0,099	0,254	0,287	0,326	0,076
10	0,070	0,441	0,480	0,510	0,187
11	0,326	0,701	0,770	0,725	0,102
12	0,014	0,361	0,410	0,582	0,064
13	0,146	0,124	0,293	0,299	0,032
14	0,007	-	0,278	0,465	0,134
15	0,278	0,537	0,677	0,638	0,090
16	-	-	0,461	0,522	0,040
17	0,012	0,312	0,455	-	-

Σx	1,927	5,445	9,488	6,839	1,331
------------	-------	-------	-------	-------	-------

M	0,120	0,419	0,593	0,488	0,102
---	-------	-------	-------	-------	-------

Tab.4: Ketonkörperausscheidung im 24-Std.-Urin bei 17 Magenresektionen der AMINOFUSIN-Razemat-Reihe nach täglicher Infusion von je 1000 ml AMINOFUSIN 600

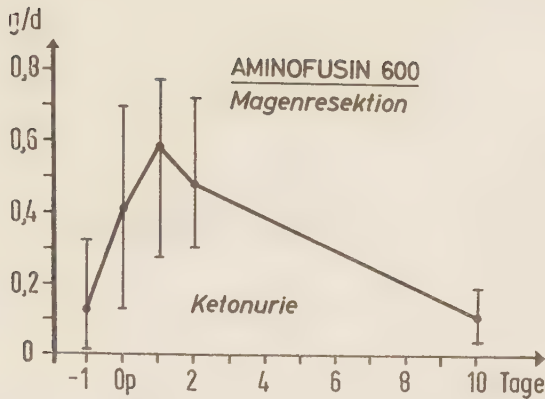


Abb.5: Ergebnisse bei den Magenresektionen der AMINOFUSIN-Razemat-Reihe

Tägliche Ausscheidung der Gesamtketonkörper nach
Infusion von täglich je 1000 ml AMINOFUSIN-600

Infusionsgeschwindigkeit: 60 Tr./min.

Die Kurve zeigt die Mittelwerte mit Abweichung
der Einzelwerte an den jeweiligen Tagen.

Auch bei den Magenresektionen der AMINOFUSIN-Razemat-Reihe (Abb.5) liegt die Maximalausscheidung von 0,593 g Gesamtketonkörper pro die am 1.postoperativen Tag. Allerdings liegen die Mittelwerte dieser Patienten am Operationstag um 1,88 g, am 1.Tag nach der Operation um 1,78 g und am 2.postoperativen Tag um 1,58 g höher als die entsprechenden mittleren Ausscheidungswerte der AMINOFUSIN-L-Reihe (Abb.6). Diese auffallende Mehraus-

scheidung von Ketosäuren bei Patienten, die mit Aminosäurerazematen behandelt wurden, wird später noch diskutiert werden.

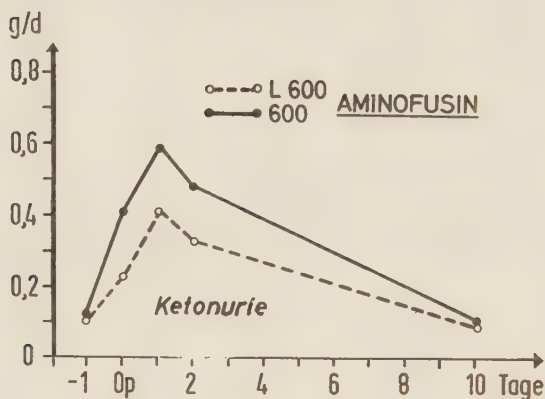


Abb.6: Vergleich zwischen der AMINOFUSIN-L-Reihe (Magenresektionen) und den Magenresektionen der AMINOFUSIN-Razemat-Reihe.

Weiterhin verglichen wir innerhalb der AMINOFUSIN-Razemat-Reihe die gefundenen Mittelwerte bei den verschiedenen Operationen.

Ketonkörpermenge pro Tag im 24-Std.-Urin als Azeton (in g)

Nr.	Praeop.Tag	Op.Tag	1.postop.Tag	2.postop.Tag	10.postop.Tag
1	-	0,281	0,290	-	0,112
2	0,024	0,319	0,290	0,174	0,098
3	0,043	0,188	0,145	0,082	0,032
4	0,241	0,321	-	0,251	-
5	0,101	-	0,376	-	0,151
6	0,008	0,211	0,288	0,216	0,021
7	0,034	0,199	0,301	-	0,072
Σx	0,451	1,519	1,690	0,723	0,486
M	0,075	0,253	0,282	0,180	0,081

Tab.5: Ketonkörperausscheidung im 24-Std.-Urin bei 7 Cholecystektomien der AMINOFUSIN-Razemat-Reihe nach täglicher Infusion von je 1000 ml AMINOFUSIN 600

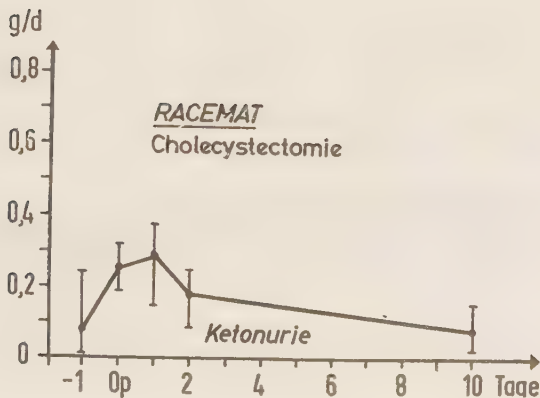


Abb.7: Ergebnisse bei den Cholecystektomien der AMINOFUSIN-Razematreihe
Tägliche Ausscheidung der Gesamtketonkörper nach Infusion von täglich je 1000 ml AMINOFUSIN-600

Bei den Patienten nach Cholecystektomie finden wir die geringste Erhöhung der Gesamtketonkörperausscheidung (Abb.7). Der höchste Mittelwert am 1. postoperativen Tag liegt nur um 0,145 g höher als der entsprechende Mittelwert der Kontrollreihe.

Wesentlich größer ist der Unterschied zwischen den Maximalausscheidungen am 1. postoperativen Tag bei den totalen Gastrektomien (Abb.8), den Rektumamputationen (Abb.9), den Magenresektionen (Abb.5) und dem entsprechenden Mittelwert der Kontrollreihe.

Ketonkörpermenge pro Tag im 24-Std.-Urin als Azeton (in g)

Nr.	Praeop.Tag	Op.-Tag	1.postop.Tag	2.postop.Tag	10.postop.Tag
1	0,242	0,722	0,522	0,575	0,099
2	0,089	0,374	0,465	0,271	0,111
3	0,093	0,104	0,290	0,236	0,123
4	-	0,297	0,574	0,443	0,172
5	0,099	-	0,571	0,400	-
6	0,040	0,368	0,461	0,509	0,121
7	0,060	0,271	-	0,543	-
8	-	-	-	0,662	0,099
9	0,089	0,721	-	-	0,100
Σx	0,712	2,857	2,883	3,639	0,825
M	0,102	0,408	0,480	0,455	0,118

Tab.6: Ketonkörperausscheidung im 24-Std.-Urin bei 9 totalen Gastrektomien der AMINOFUSIN-Razemat-Reihe nach täglicher Infusion von je 1000 ml AMINOFUSION-600

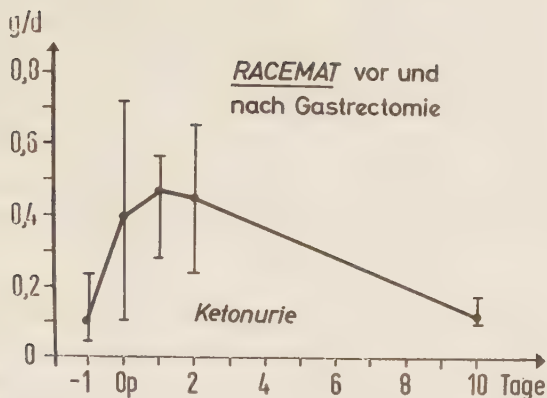


Abb.8: Ergebnisse bei den totalen Gastrektomien der AMINOFUSIN-Razemat-Reihe

Tägliche Ausscheidung der Gesamtketonkörper nach Infusion von täglich je 1000 ml AMINOFUSIN 600.

Infusionsgeschwindigkeit: 60 Tr./min.

Die Kurve zeigt die Mittelwerte mit Abweichung der Einzelwerte an den jeweiligen Tagen.

Bei den totalen Gastrektomien findet sich am 1. postoperativen Tag zu dem Wert der Kontrollreihe ein Abstand von 0,343 g Gesamtketonkörper im Tagesurin (Abb.8).

Eine ähnlich hohe Differenz von 0,341 g zeigt der resultierende Mittelwert der Rektumamputationen (Abb.9).

Ketonkörpermenge pro Tag im 24-Std.-Urin als Azeton (in g)

Nr.	Præop.Tag	Op.Tag	1. postop.Tag	2.postop.Tag	10.postop.Tag
1	0,100	0,367	-	0,272	0,052
2	-	0,331	0,467	0,313	-
3	0,010	0,140	0,240	0,271	0,047
4	0,145	0,300	0,367	-	0,088
5	0,102	0,338	0,627	0,543	-
6	0,008	0,501	0,798	0,241	0,012
7	0,102	0,343	0,371	0,497	0,056
Σx	0,467	2,320	2,870	2,137	0,255
M	0,078	0,331	0,478	0,356	0,051

Tab.7: Ketonkörperausscheidung im 24-Std.-Urin bei 7 Rektumamputationen der AMINOFUSIN-Razemat-Reihe nach täglicher Infusion von je 1000 ml AMINOFUSIN 600

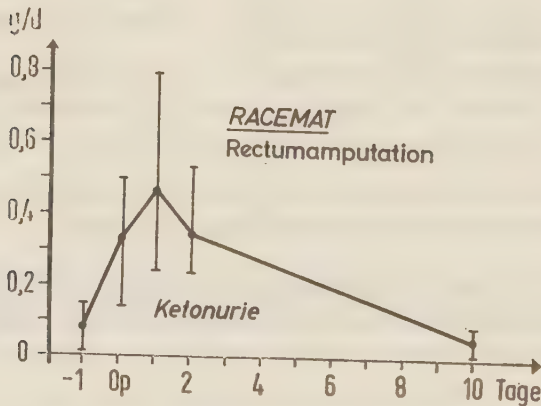


Abb.9: Ergebnisse bei den Rektumamputationen der AMINOFUSIN-Razemat-Reihe

Tägliche Ausscheidung der Gesamtketonkörper nach Infusion von täglich je 1000 ml AMINOFUSIN 600

Besprechung der Ergebnisse

Bevor wir die Auswirkungen einer am Operationstag beginnenden parenteralen Aminosäureernährung diskutieren, dürfte der Begriff des postoperativen Katabolismus, also der Situation, in der sich der Organismus bei Beginn und während unserer Aminosäureinfusionen befindet, zu erläutern sein.

Obwohl die Kenntnisse über den Mechanismus der Katabolie heute noch sehr mangelhaft sind, läßt sich folgendes sagen:

Größere chirurgische Eingriffe und Traumen bewirken eine negative Stickstoffbilanz, d.h. es wird mehr Stickstoff in Sekreten und Exkreten ausgeschieden als der Aufnahme entspricht.

" Die Kontinuität des Ersatzes zugrunde gegangener Körpersubstanz ist nicht mehr gewährleistet " (BAUER und SCHULTIS) (8). Während einer solchen Phase der Katabolie kommt es zu einem allmählichen Erliegen des Baustoffwechsels, da seine Metaboliten im Energiestoffwechsel umgesetzt werden.

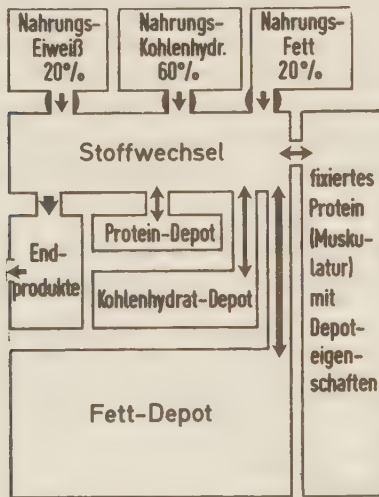
Wie beträchtlich der Eiweißverlust nach Operationen ist, zeigt die nachfolgende Tabelle (nach STEINBEREITHNER)(57).

Operation	täglicher N-Verlust in g	entspricht einem tägl.EW-Verlust in g
Magenresektion	17,5 - 18,0	110
Strumektomie	11,5	72
Cholecystektomie	11,4	72
Frakturen langer Röhren- knochen	13,7	86
Schädelverletzungen	10,7	67
Herniotomie (inguinal)	1,8	11
Ablatio mammae	2,5 - 2,9	9-18

Um diese Zahlen zu verdeutlichen, sei darauf hingewiesen, daß der Magenresezierte bei einem täglichen Verlust von 18 g N in 10 Tagen etwa 1125 g EW verliert, was ca 28 kg Rindfleisch entspricht (STEINBEREITHNER) (57).

Zahlreiche Autoren beschäftigten sich mit dem postoperativen und posttraumatischen Stickstoffhaushalt mit dem Ziel, Genese und Auswirkung der akuten postoperativen Katabolie aufzuklären (8,13,18,35,36,45,49,53):

- I. Der Hunger, der dem Patienten vor und nach der Warkose und Operation auferlegt wird, führt in die Katabolie (ABBOT und Mitarbeiter) (1). Es kommt zur Glykogenverarmung der Leber. Andere Energielieferanten werden herangezogen, wie Fett, Protein aus dem Proteindepot und fixiertes Muskelprotein (Abb.10).



Nahrungszufuhr, Depots und Energiequellen im Hunger

Abb.10: (nach BÜNTE) (11)

METABOLISCHE ACIDOSE

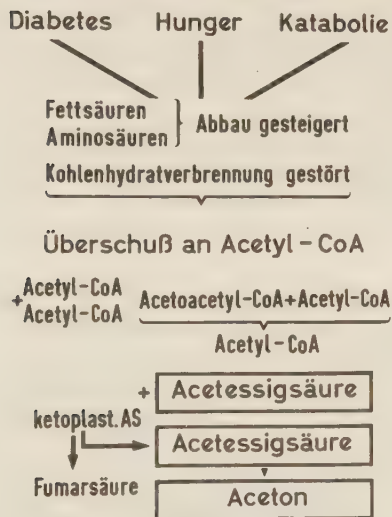


Abb.12: Entstehung von Azetessigsäure und Azeton aus dem Fett- und Aminosäureabbau bei Diabetes, im Hunger und im Zustand der Katabolie (nach BÜTTE) (11)

Als direkte Azetessigsäure-, bzw. Azeton-Lieferanten kann man die ketoplastischen Aminosäuren auffassen, wie Phenylalanin, Tyrosin, Leuzin und Isoleuzin. Während aus den glukoplastischen Aminosäuren beim Abbau durch Desaminierung, oxydative Transaminierung und schließlich oxydative Dekarboxylierung das Zwischenprodukt Azetyl-CoA entsteht, bilden die oben genannten ketoplastischen Aminosäuren Fumarsäuren und Azetessigsäuren und damit Azeton (Abb.13).

AMINOSÄUREN-ABBAU

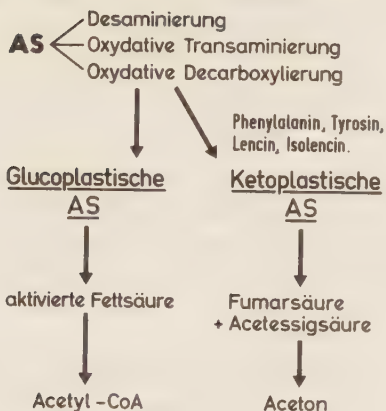


Abb.13: Abbaustufen der glukoplastischen und ketoplastischen Aminosäuren (nach BÜNTE) (11)

Diese Ketonkörper erscheinen dann im Urin. Im Prinzip handelt es sich hierbei um die gleichen metabolischen Vorgänge wie bei Diabetes mellitus.

Schon PETERS (47) machte vor 22 Jahren die Beobachtung, daß eine enge Parallelität zwischen Stickstoffverlusten und Ketogenese besteht, d.h. also wenn Protein die Funktion der Kohlehydrate übernimmt einschließlich die Bildung von Leberglykogen. Während er diese Resultate bei Patienten erzielte, die sich experimentellem Hunger unterzogen, kamen GAMBLE und Mitarbeiter (22) zu ähnli-

chen Beobachtungen bei Personen, die während des 2. Weltkrieges zum Überleben in Seenot gezwungen waren.

Die meisten Autoren stimmen jedoch darin überein, daß trotz der Assoziation zwischen gesteigerter Glukoneogenese und der erhöhten Ketogenese der eigentliche Grund für beide Phänomene Kohlehydratmangel ist.

II. Auch durch die Narkose dürften wesentliche Stoffwechselstörungen entstehen.

HÜGIN (30) und BLALOCK (10) diskutieren als Grund für die verminderte Kohlehydratverbrennung nach Operationen eine reversible Inaktivierung der Zellatmungsfermente durch Narkotika. Der Angriffspunkt soll an den D_hhydrasen liegen.

Außerdem kommt es auf Grund einer Hypoventilation während der Narkose zur CO₂-Anreicherung und zu einer kompensierten respiratorischen Acidose.

III. Sehr einschneidend wirken sich Stressfaktoren auf den postoperativen Stoffwechsel aus. Unter Stress(SEL_YE) versteht man die Reaktionen des Organismus auf plötzliche überdurchschnittliche Belastungen.

BAUER und SCHULTIS (8) fanden schon bei Frischverletzten mit ausgedehnten Frakturen, die ohne Narkose und ohne Operation behandelt worden waren und am Unfalltag vollwertig oral ernährt werden konnten, negative Stickstoffbilanzen, die in ihrem Ausmaß denjenigen nach Operationen entsprachen.

Während einer Extrembelastung kommt es in der Regel zu vermehrter Produktion von somatotropem, thyreotropem und adrenokortikotropem Hormon (STH, TTH, ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen und infolgedessen zur Steige-

nung ~~in~~ der Syntheseaktivität in den Erfolgsorganen der Hormone (8).

Hieraus resultiert eine vermehrte Produktion von kreislauf- und stoffwechselaktiven Hormonen.

STURM und KONRAD (35) wiesen eine Steigerung der Vanillin-Mandelsäure, des Hauptmetaboliten der Katecholamine, um 150 % in den ersten zwei postoperativen Tagen nach. Auch eine erhebliche Vermehrung der eiweißkatabolen Glucocorticoide in der postoperativen Phase läßt sich beobachten.

Hydrocortison hemmt die Glukoseverwertung und fördert die Glukoneogenese aus Aminosäuren, Aldosteron und Adiuretin werden vermehrt ausgeschüttet und bewirken eine Wasser- und Elektrolytretention. Die Adiuretinfreisetzung kann auch nach einer Barbituratnarkose erhöht sein.

Es entsteht eine Stressniere mit Oligurie oder sogar Anurie, die 1 - 2 Tage bestehen bleiben kann.

Die Komplexität dieser Vorgänge zeigt untenstehendes Schema (Abb.14).

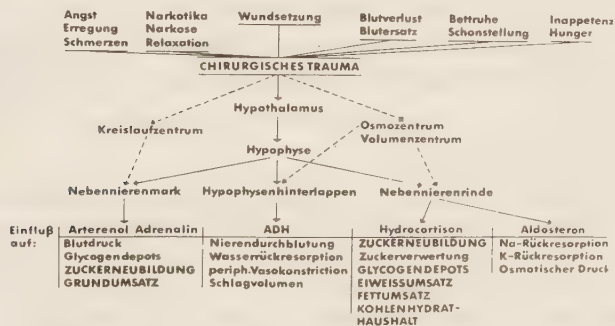


Abb.14: Auswirkungen eines Operationstraumas auf die endokrinologischen Vorgänge im Organismus (nach BÜNTE) (12)

IV. Unveresterte Fettsäuren (NEFA) weisen in der post-traumatischen Phase oft einen erhöhten Serumspiegel auf. Das ist in diesem Zusammenhang insofern von Interesse, als RANDLE (48) zeigen konnte, daß bei einem Anstieg der NEFA die Insulinempfindlichkeit der Zellgrenzflächen herabgesetzt wird.

Die Einschleußung von Aminosäuren in die Zellen ist jedoch insulinabhängig. Auch die Glukoseutilisation ist nach Traumen gestört. Es ist hierbei offen, ob ursächlich ein Mangel an Insulin infolge Syntheseinsuffizienz, ein unzureichender adäquater Reiz (Glukose) für die Insulin-Inkretion, oder die gestörte Ansprechbarkeit der Zellgrenzflächen für Insulin die ausschlaggebende Rolle spielt (15).

Bei Insulinmangel spielt sich nun folgendes ab:

- a) Unter Insulineinfluß werden die aus dem Eiweißabbau stammenden Aminosäuren wieder in Eiweißmoleküle eingebaut.

Bei Insulinmangel verlassen die nicht verwerteten Aminosäuren die Zellen und werden in der Leber in den Kohlehydratstoffwechsel eingeschleust, es kommt zur Glukoneogenese aus Aminosäuren.

- b) In den Fettdepots werden Fette ständig zu Fettsäuren und Glyzerin gespalten. Die Säuren werden durch Veresterung mit Glyzerinphosphat fortwährend zu Triglyzeriden resynthetisiert.

Wenn Glukose infolge Insulinmangel nicht in genügender Menge in den Zellen vorhanden ist, wird die Produktion von Glyzerinphosphat verringert, die Fettsäuren finden keinen Partner für die Triglyzeridsynthese und verlassen das Fettgewebe. In der Leber werden sie teilweise über Acetacetyl-CoA oxydiert.

Dabei entstehen die Ketonkörper Acetessigsäure und β -Hydroxybuttersäure, die ins Blut gelangen und nun ihrerseits die Permeabilität der Zellen für Zucker weiter vermindern. Wie oben schon gezeigt, kommt es auch dabei wieder zur metabolischen Azidose.

Eine Zusammenfassung über die Genese der metabolischen Azidose gibt BLALOCK (10):

"Metabolische Azidose entsteht bei dem primären Säureüberschuß auf Grund von Anhäufung von Säureanionen, welche das Bikarbonat beanspruchen und mit dessen Basen Salze bilden. Bei normaler Nierenfunktion sind es meist die Ketosäuren, die sich excessiv ansammeln. Diese stammen aus der inkompletten Oxydation der Fette als Resultat einer Störung im Kohlehydratmetabolismus, wie einer Hemmung der Kohlehydratoxydation durch Narkose oder eines Mangels an gespeichertem Glykogen oder bei jedem Prozeß, der die Sekretion und Utilisation von Insulin beeinträchtigt. Patienten, die prae- und postoperativ für einige Tage keine orale Nahrung und Wasser zu sich nehmen dürfen, neigen ganz besonders zur Entwicklung einer Ketose. Sie werden dehydriert. Wegen der Erschöpfung der Glykogenreserven wird Fett als Energielieferant herangezogen, jedoch ungenügend oxydiert. Die entstehenden Ketosäuren verbinden sich mit den fixen Basen des Gewebes."

In den ersten postoperativen Tagen befindet sich der Stoffwechsel des Frischoperierten also in folgender Situation:

1. Die Stickstoffbilanz ist auf Grund der oben aufgezeigten Vorgänge negativ.
2. Es besteht eine ausgeprägte metabolische Azidose und Ketose und

3. zumeist eine kurz andauernde mehr oder weniger kompensierte respiratorische Azidose.
4. Fast gesetzmäßig erleben wir in den ersten Tagen nach der Operation das Bild einer Stressnieren, wobei es nur Unterschiede im Schweregrad von der Oligurie bis zur völligen Anurie gibt.

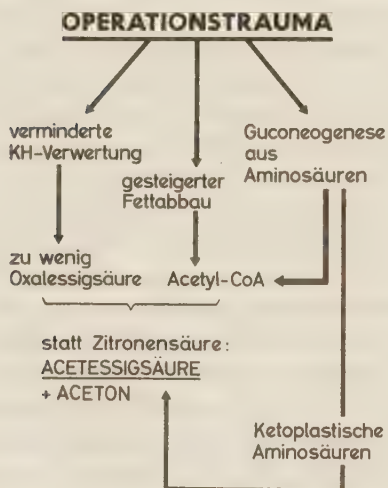


Abb.15: Stoffwechselreaktion auf ein Operationstrauma. Wichtig ist die Neigung zur metabolischen Azidose (nach BÜNTE) (11)

Die Frage, ob man schon am 1. Operationstag mit der Aminosäuresubstitution beginnen soll, scheint nur zu berechtigt, da eine positive Stickstoffbilanz in den er-

sten postoperativen Tagen nicht zu erreichen ist. Auf der anderen Seite könnte in dieser oligurischen Phase die Zufuhr von Aminosäuren eine die Belastungsfähigkeit der Nieren überschreitende Maßnahme sein. (8).

In der Literatur herrschen z.T. recht unterschiedliche Meinungen über den Zeitpunkt des Beginns der vollständigen parenteralen Ernährung. KONRAD (35) befürwortet die sofortige postoperative Infusion von Aminosäuren, während KEIL (32,33), BAUER und SCHULTIS (8), COATS (16) und AHNEFELD (4) empfehlen, die oligurische Phase abzuwarten und den Wasser-und Elektrolythaushalt der Patienten zu normalisieren, wobei von allen Autoren besonderer Wert auf die Substitution des Kaliumverlustes gelegt wird. Denn ausser der Darmmotilität beeinflusst ein normaler Kalium-Serum-Spiegel die Utilisation von Aminosäuren günstig (16).

Unsere eigenen Ergebnisse scheinen diese Forderungen zu bestätigen.

Die von uns festgestellte leichte Ketose am Operationstag bei der Kontrollreihe - Ausdruck einer postoperativen Azidose - wird durch die Infusion von Aminosäurelösungen auffällig gesteigert, wie man beim Vergleich der Werte bei der AMINOFUSIN-Razemat-und AMINOFUSIN-L-Reihe mit denen der Kontrollreihe leicht sehen kann (Abb.16).

Die oben beschriebenen Stoffwechselstörungen in der postoperativen Phase lassen die Utilisation zumindest eines Teiles der parenteral zugeführten Aminosäuren im Baustoffwechsel nicht zu, die Aminosäuren werden metabolisiert, können aber infolge der inhibierten Kohlehydratverbrennung nur zu Azetyl-CoA abgebaut werden und erhöhen nach Bildung von Azetessigsäure und Aze-

ton die bestehende leichte Ketose.

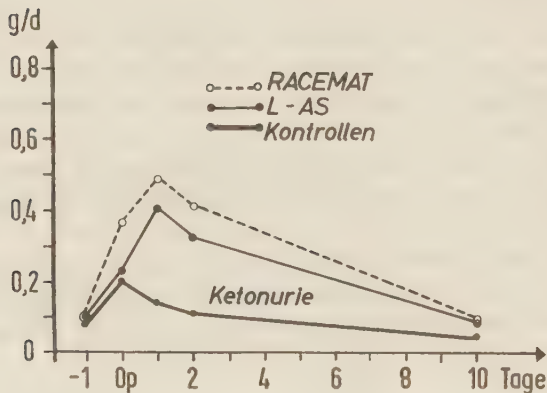


Abb.16: Vergleich zwischen Kontrollreihe, AMINOFUSIN-Racemat-Reihe und AMINOFUSIN-L-Reihe. Kurven der Mittelwerte dieser drei Untersuchungsreihen.

Ein großer Prozentsatz der nach AMINOFUSIN-Applikation resultierenden Erhöhung der Ketonkörperausscheidung ist sicher dem nicht unbeträchtlichen Gehalt der beiden von uns verwendeten Lösungen an ketoplastischen Aminosäuren zuzuschreiben. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß BANSI (6) bei Stickstoffbilanzversuchen an Ulkuskranken, die mit AMINOFUSIN parenteral ernährt wurden, ebenfalls eine um 0,3 - 0,4 g erhöhte Ausscheidung von Ketosäuren im 24-Std.-Harn gegenüber der aminosäurefreien Periode feststellen konnte.

Beim Vergleich der Ausscheidungswerte der AMINOFUSIN-Racemat-Reihe mit der um 0,08 g niedrigeren der AMINOFU-

SIN-L-Reihe stellt sich die Frage, durch welche Bestandteile der Razematlösung die erhöhte Ketonurie bedingt sein könnte. Außer dem höheren Gehalt der AMINO-FUSIN-Razematlösung an ketoplastischen Aminosäuren-9,6 g/l im Gegensatz zu 6,0 g/l der AMINOFUSIN-L-Lösung - , der in oben besprochener Weise die bestehende Azidose steigern wird, sei darauf hingewiesen, daß die im Razemat enthaltenen D-Aminosäuren auch in dieser Richtung wirken könnten. Unsere Befunde bei den Magenresektionen der Razematreihe und bei den Magenresektionen, die reine L-Aminosäuren erhalten hatten (Abb.6) - nämlich im letzten Falle eine um 1,88 g (Operationstag) - 1,58 g (2.post-operativer Tag) niedrigere Ausscheidung - sprechen für die Verwertung der parenteral zugeführten D-Aminosäuren im energetischen Stoffwechsel, was auch BANSI (5), 6,7) für sehr wahrscheinlich hält.

In der Leber und Niere des Menschen und der Säugetiere findet man die recht aktive D-Aminosäureoxydase in beträchtlichen Konzentrationen, die die D-Aminosäuren zu den entsprechenden Ketosäuren abbaut, welche bei ausreichender Energielieferung in den Intermediärstoffwechsel eingingen. Da jedoch, wie oben aufgezeigt, in der unmittelbaren postoperativen Phase der Zitratzyklus nicht oder nur in ungenügender Weise funktioniert, dürfen diese Ketosäuren ebenso wie die nicht weiter metabolisierbaren Zwischenprodukte des L-Aminosäureabbaues und Fettsäureabbaues - also Acetyl-CoA, bzw. nach Kondensation zu Acetessigsäure das Aceton - im Urin ausgeschieden werden. Leider besteht heute noch keine Klarheit über die Verwertungsmöglichkeiten von D-Aminosäuren im Stoffwechsel. Die Ausnutzungsquote der einzelnen D-Aminosäuren ist nach BANSI (6) recht unterschiedlich. Von den meisten wird eine beträchtliche Menge unverändert im Urin ausgeschieden, da sie in den Nierentubuli nicht aktiv resorbiert werden. (JÜRGENS) (31).

Von den diskutierten Verwertungsmöglichkeiten der D-Aminosäuren seien die wichtigsten kurz erwähnt:

1. Speicherung im Aminosäurepool
2. Angliederung am Eiweißmizellen zur Proteinsynthese
3. Ersatz fehlender essentieller L-Aminosäuren über einen Abbau zur α -Ketosäuren und anschließende Transaminierung (9)
4. Metabolischer Abbau über α -Ketosäuren zur zusätzlichen Deckung des Energiebedarfs.

Es ist einleuchtend, daß zur Eiweißsynthese in der katabolen Situation die "physiologischen" L-Aminosäuren verwendet werden dürften, sodaß wir die erhöhte Ketosäureausscheidung bei Aminosäurerazemat-Infusionen neben den ketoplastischen Aminosäuren wahrscheinlich auch den D-Aminosäuren zuschreiben dürfen.

Die Diskrepanz zwischen den gefundenen Werten bei Cholecystektomien und denen bei Magen-Darm-Operationen (Abb.17) läßt eine Relation zwischen der Schwere des Eingriffes (Narkosedauer und Operationstrauma) und dem Ausmaß der folgenden Katabolie vermuten.

Die auffallenden Schwankungen der Einzelwerte, die wir bei unseren Patienten fanden und die auch innerhalb einzelner Operationsgruppen vorhanden sind, lassen den Gedanken auftauchen, daß die individuelle Reaktion auf Narkose und Operationstrauma, die dadurch bedingte Katabolie und auch das jeweilige Maß der Niereninsuffizienz sehr unterschiedlich ist. Natürlich dürfte auch die Ausgangslage der Patienten von großer Bedeutung sein. Es wird sich entscheidend auf den Verlauf der postoperativen Katabolie auswirken, in welchem Ernährungs- und Allgemeinzustand sich der Patient einer Operation unterzieht. So besteht bei Malignompatienten schon prae-

operativ meist ein sog. "Karzinomkatabolismus", der wohl auf einer gestörten Eiweißsynthese beruht. Inwieweit die vegetative Situation des Einzelnen hier herein spielt, sei dahin gestellt.

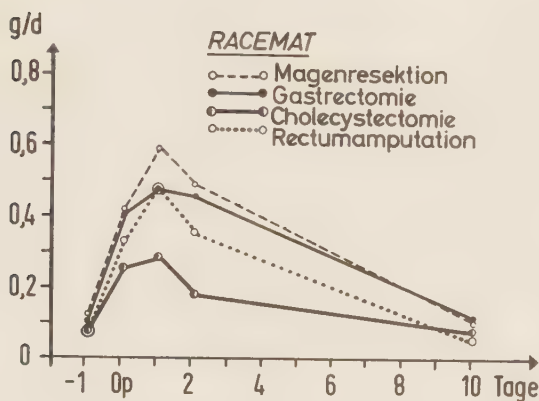


Abb.17: Vergleich der Ausscheidungskurven innerhalb der AMINOFUSIN-Razemat-Reihe

Kurven der Mittelwerte bei totalen Gastrektomien, Magenresektionen, Rektum-Amputationen und Cholecystektomien.

Unsere Ergebnisse zeigen also im Prinzip eine erhebliche Erhöhung der schon normalerweise postoperativ vorhandenen, durch die Katabolie hervorgerufenen leichten metabolischen Ketose, wenn wir sofort Aminosäuren parenteral zuführen. Der Hauptgrund dürfte in dem in der postoperativen Phase gestörten Energiehaushalt liegen. Infolge des durch orale Karenz bedingten Koh-

lehydratmangels, der durch Narkose hervorgerufenen Glukoseverwertungsstörung und der erhöhten Glukoneogenese wird die Verwertung der parenteral applizierten Aminosäuren für den Baustoffwechsel - also für die Synthese und den Ersatz verlorengegangenen Eiweißes - verhindert. Die Aminosäuren und anscheinend bevorzugt die D-Isomeren werden zur Energielieferung herangezogen. Ihre Metaboliten, das Azetyl-CoA, können wegen des Nichtfunktionierens des Zitratzyklus nicht verbrannt werden, es kommt zur Anreicherung von Azetessigsäure und Azeton, die im Urin ausgeschieden werden. Diese Ketonurie wird entscheidend durch die in den Lösungen enthaltenen ketoplastischen Aminosäuren vermehrt. Die beabsichtigte positive Stickstoffbilanz ist somit nicht zu erreichen. Voraussetzung dazu wäre zuerst ein gleichzeitig mit den Aminosäuren verabreichtes ausreichendes Kalorienangebot. Deshalb wird auch von allen Wissenschaftlern, die sich mit dem Problem der parenteralen Ernährung mit Aminosäuren befaßt haben, eine Kalorienzufuhr von mindestens 200 Kcal pro Gramm verabreichten Stickstoff als Voraussetzung für eine Utilisierung der Aminosäuren im Baustoffwechsel für notwendig gehalten (26,35,8). Diese Forderung ist jedoch bei den meisten Fällen in den unmittelbar der Operation folgenden Tagen nicht zu erfüllen, da man auf Grund der beeinträchtigten Nierenfunktion zu diesem Zeitpunkt kaum mehr als 2 - 2,5/l Flüssigkeit pro Tag infundieren kann. In dem von uns verwendeten AMINOFUSIN-600 und AMINOFUSIN-L-600 werden bei einem Gesamtstickstoffgehalt von 8,42 g/l 600 Kcal angeboten. Das würde bedeuten, daß noch zusätzlich über 1000 Kcal pro Tag parenteral zugeführt werden müßten. Das ist jedoch beinahe unmöglich, wenn man bedenkt, daß eine isotone Glukoselösung nur 225 Kcal/l und eine 10%ige Lösung 400 Kcal/l liefert.

Die zweite Voraussetzung für eine positive Stickstoff-

bilanz ist die Substitution des verloren gegangenen Kaliums. Entsprechend höhe Kaliumangebote sind aber nur bei einwandfreier Nierenfunktion statthaft (8,16).

Zusammenfassung

Wir untersuchten bei Patienten, die sich einer tiefgreifenden Magen-Darm-Operation zu unterziehen hatten, die Ketonkörperausscheidung im 24-Std.-Sammelurin, nachdem wir vom Operationstag an täglich 1000 ml 5%ige AMINOFUSIN-Razematlösung über 3 Tage infundiert haben. Zur Kontrolle wurden einige Patienten unter gleichen Konditionen mit reinen L-Aminosäuren (AMINOFUSIN-L 600) behandelt und eine andere Gruppe aminosäurefrei gehalten. Wie aus den theoretischen Erörterungen zu erwarten war, wurde aus dem Abbau der in den Aminosäurelösungen enthaltenen ketoplastischen Aminosäuren die postoperative Ketose und damit Azidose vermehrt, was unsere Ergebnisse eindeutig beweisen. Schon die postoperative Ketose ohne Aminosäurezufuhr ist im Verhältnis zu der praeoperativen Zeit um das Doppelte erhöht. Bei parenteraler Ernährung mit Aminosäuren steigt die Ketonkörperausscheidung um das Fünffache an (Abb.18). Es ist recht wahrscheinlich, daß die erhöhte Ketonurie, die wir bei der AMINOFUSIN-Razematreihe feststellen konnten, durch ketogene Abbauprodukte aus dem D-Aminosäurestoffwechsel mit verursacht wird.

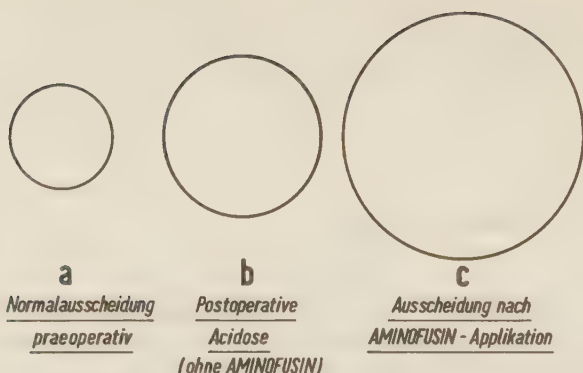


Abb.18: Verhältnis zwischen der mittleren Ketonkörperausscheidung in der praeoperativen Zeit (a), nach der Operation ohne Aminosäurezufuhr (b) und nach der Operation mit Aminosäurezufuhr(c).

So auffallend die Erhöhung der Ketose nach parenteraler Zufuhr von kristallinen Aminosäurelösungen war, so hat sie doch in keinem Fall Werte erreicht, wie sie bei Diabetes mellitus gefunden werden. Ein azidotischer Diabetiker scheidet nach BOLLER (14) 2 - 5 g Azeton und bis zu 15 - 30 g β -Oxybuttersäure täglich aus, während wir als höchsten Mittelwert nur 0,498 g Ketonsäuren als Azeton berechnet verzeichnen konnten. Trotzdem scheint es uns ratsam, mit der parenteralen Ernährung mit Aminosäuren ohne die Möglichkeit einer oralen Kalorienzufuhr nicht vor dem Wiedereinsetzen einer ausreichenden Nierenfunktion zu beginnen, da hiermit auch die tägliche Infusionsmenge erhöht werden kann. Es könnten also mehr Kalorienträger infundiert werden, was wiederum eine bessere Ausnutzung der parenteral ~~z~~ zugeführten Aminosäuren im Baustoffwechsel gewährleisten wird.

Literaturverzeichnis

1. ABBOT, W.E., The use of fat emulsion, alcohol and pro-
H. KRIEGER, teinhydrolysates in surgical patients
St. LEVEY: J. Oklahoma State Med. Assoc. 1960, 385

2. ABDERHALDEN, E., Über die Verwertung von abgebautem Eiweiß
F. FRANK, im menschlichen Organismus
A. SCHITTENHELM: Z. Physiol. Chem. 63, 215 (1909)

3. ABDERHALDEN, E., Die Synthese von α -Amino- β -Oxy-n-
K. HEYNS: Buttersäure, α -Amino- β -Oxy-Isovaleri-
 ansäure und α -Amino- β -n-Valerian-
 säure. Zugleich ein Beitrag zur Frage des
 Vorkommens dieser Oxyaminsäuren als Bei-
 steine von Eiweißstoffen

 Chem. Ber. 67, 530 (1934)

4. AHNEFELD, F.W., Infusionstherapie und parenterale Ernäh-
R. FREY, rung bei chirurgischen Patienten
M. HALMAGY: Dtsch. Med. Wschr. 89, 1871 (1964)

5. BANSI, H.W., Stoffliche und energetische Verwertung von
P. JÜRGENS, Aminosäuren bei parenteraler Anwendung
G. MÜLLER, Anaest. und Wiederbelebung 6, 1-2 (1966)
M. ROSTIN: Springer-Verlag, Berlin

6. BANSI, H.W., Verwertung intravenös applizierter Ami-
G. MÜLLER, nosäurengemische (1963) Bd. XI, Wissen-
M. ROSTIN: schaftliche Veröffentlichungen der Dtsch.
 Ges. f. Ernährung

7. BANSI, H.W., Der Stoffwechsel bei intravenöser Appli-
P. JÜRGENS, kation von Nährlösungen, insbesondere
G. MÜLLER, synthetisch zusammengestellter Aminosäu-
M. ROSTIN: relösungen

 Kli. Wschr. 42, 332 (1964)

8. BAUER, B.L., Posttraumatische Katabolie und parente-
K. SCHULTIS: rale Ernährung - der Eiweißstoffwechsel

 Act. chirurgie I, 5 (1966)
 Georg Thieme-Verlag, Stuttgart

9. BERG,C.P.: Protein and Amino Acid Nutrition
New York-London 1959
10. BLALOCK,A.: Principles of Surgical Care, 211
The C.v.Mosby Co.,St.Louis,1940
11. BÜNTE,H.: Die künstliche Ernährung
Med.Wschr.9,389 (1968)
12. BÜNTE,H.: Brun's Beitr.zur klin.Chir.1968 (im Druck)
13. BÜNTE,H.: Die enterale und parenterale Resorption
aus der Sicht des Chirurgen
Gastroenterologia 104, 92 (1965)
14. BOLLER,R. Diabetes mellitus
Urban & Schwarzenberg-Verlag,Wien/Inns-
bruck 1950
15. COATS,D.: Parenteral Nutrition with Amino Acid Mix-
tures
Anaest.u.Wiederbelebung 6,142 (1966)
Springer-Verlag,Berlin
16. COATS,D.: Symposion Intern.Soc.Parent.Nutr.
Hamburg 5.-6.8.1966
17. CHRISTENSEN,H.N.,Peptidemia and Hyperpeptiduria as a Re-
E.L.LYNCH, sult of the Intravenous Administration
J.H.POWERS: of Partially Hydrolysed Casein
J.Biol.Chem.166,649 (1946)
18. CUTHBERSON,O.P.: Post-shock metabolic response
Lancet 1,6189)1942)
19. ERDMANN,G.: Verwendung von Aminosäurengemischen in
der Pädiatrie
Anaest.u.Wiederbelebung 6,114 (1966)
Springer-Verlag,Berlin
- 20 . ERDMANN,G.: Anwendung intravenös gegebener Aminosäu-
rengemische in der Pädiatrie
Symposium d.Dtsch.Ges.f.Ernährung,Mainz
29./30.März 62: Sondenernährung und par-
enterale Ernährung
Dr.D.Steinkopff-Verlag,Darmstadt

21. FEKL,W.: Biochemische Grundlagen der Infusions-
therapie mit Aminosäurelösungen
J.Pfrimmer & Co.,Erlangen
Wissenschaftliche Schriftenreihe H.2
22. GAMBLE,J.L.: Relation between Deficiency of Carbo-
hydrates and Ketogenesis
Lane Lectures 5,1, 71 Stanford University
Press,1951
23. GREENSTEIN,J.P., Chemistry of the Amino Acids
M.WINITZ:
John Wiley and Sons Inc.New-York/London
1961
24. GRIEM,W., Versuche zur parenteralen Ernährung mit
K.LANG: Aminosäuren-Sorbit-Lösungen
Kli.Wschr.38,336 (1960)
25. GRIEM,W., Ein Beitrag zur parenteralen Ernährung
K.LANG: mit Aminosäuren-Sorbit-Lösungen
Kli-Wschr.38,951 (1960)
26. GRUBER,U.F., Infusionsprobleme in der Chirurgie
M.ALLGÖWER:
Anaest.u.Wiederbelebung 5, Springer-Ver-
lag,Berlin (1965)
27. HELLER,L.: Anwendung intravenös gegebener Aminosäure-
gemische in der Gynäkologie und Geburts-
hilfe
Wiss.Veröffentl.d.Dtsch.Ges.f.Ernährung
11, Dr.D.Steinkopff-Verlag,Darmstadt (1963)
28. HEYNS,K., Darstellung und Verhalten weiterer N-sub-
H.BREUER: stituierter 2 - Amino - 2 - desoxy -
aldosen aus D-Fruktose und Aminosäuren
Chem.Ber.91,2750 (1958)
29. HOLDEN,W.D.: The Effect of Nutrition on Nitrogen
Metabolism in the Surgical Patient
Ann.Surg.146,563 (1957)

30. HÜGIN, W.: Beitrag zur Therapie der narkosebedingten Säureanhäufung
Anaest. 2, 193 (1953)
31. JÜRGENS, P.: Spezielle Probleme bei der parenteralen Ernährung
Hamburger Ärzteblatt 19 (1965)
32. KEIL, H.R.: Zu den Erfahrungen der parenteralen Ernährung in der Operationsvor- und nachbehandlung
Anaest. u. Wiederbelebung 6, 71 (1966)
Springer-Verlag, Berlin
33. KEIL, H.R.: Postoperative Infusionsbehandlung
D.M. Wschr. 90, 153 (1965)
34. KEIL, H.R.: Infusionsbehandlung in der operativen Chirurgie
Hamburger Ärzteblatt 17 (1963)
35. KONRAD, R.M.: Probleme der Behandlung des postoperativen Katabolismus
Langenbeck's Arch. f. klin. Chir. 316 (1966)
36. KOOP, L.E.,
J.H. DREW,
J.C. RIEGEL,
J.G. ROADS:
Studies on Nutrition
The Effect of Preoperative Force-Feeding on surgical Patients
Ann. Surg. 124, 1165 (1965)
37. LANG, K.: Ernährungsphysiologische Grundlagen der parenteralen Ernährung
Wiss. Veröffentl. d. Dtsch. Ges. f. Ernährung 11 (1963)
38. LANG, K.,
W. KIECKEBUSCH:
Untersuchungen zur Aminosäureimbilanz
Kli. Wschr. 35, 905 (1957)
39. LANG, K.,
A. TOUSSAINT:
In Lang, K.: Biochemie der Ernährung
82 (1957)
40. LANG, K.: Thermische Eiweißveränderungen und biologische Wertigkeit
Internat. Z. Vitaminforschung 30, 181 (1959)

41. LEMBECK, F.,
W. GIERE: "Otto LOEWI - Ein Lebensbild in Dokumenten"

Springer-Verlag, Berlin 1968
42. MADDEN, S.C.,
R.R. WOODS,
F.W. SHULL,
G.H. WHIPPLE: Amino Acid effective Parenterally
for Long Continued Plasma Protein
Production

J. Exper. Med. 79, 607 (1944)
43. MADDEN, S.C.,
R.R. WOODS,
F.W. SHULL,
J.H. REMINGTON,
G.H. WHIPPLE: Tolerance to Amino Acid Mixtures
and Casein digest Given Intravenously

J. Exper. Med. 81, 439 (1954)
44. MADDEN, S.C.: Plasma Protein Production Influenced
by Amino Acid Mixtures and Lack of
Essential Amino Acids

J. Exper. Med. 82, 77 (1945)
45. MOORE, F.D.: Metabolism in the Posttraumatic State

Grune and Stratton, London/New York, 1960
46. NEUBAUER,
HUPPERT: Analyse des Harns 11, 254 (1960)
Kreidels Verlag,
47. PETERS, J.P.,
D.D. van SLYKE: Quantitative Clinical Chemistry In-
terpretations I (440)

Williams & Wilkins Co., Baltimore 1946
48. RANDLE, J.P.: 12. Symposium d. Dtsch. Ges. f. Endokri-
nologie und 2. Tagung d. Dtsch. Diabetes-
Ges. Wiesbaden, 21.-23.4.1966
49. RHOADS, J.G.,
J.M. HOWARD,
P.J. JANNETTE: The Chemistry of Trauma

Charles C. Thomas, Illinois, 1963
50. ROSE, W.C.: The Nutritive Significance of the
Amino Acids

Physiol. Rev. 18, 109 (1938)
51. ROSE, W.C.: The Amino Acid Requirements of
Adult Man

Nutr. Abstr. 27, 631 (1957)

52. SCHOENHEIMER, R.: The Dynamic State of Body Constituents
Harvard University Press 1942
Cambridge (USA)
53. SCHULTIS, K.: Erfahrungen bei der parenteralen Ernährung chirurgischer Patienten
Anaest.u.Wiederbelebung 6,80 (1966)
Springer-Verlag, Berlin
54. SCHULTIS, K.: Positive Stickstoffbilanzen nach Operationen
Kli.Wschr. 40,800 (1962)
55. SCHULTIS, K.: Diskussionsbeitrag zu dem Thema der Ernährungsprobleme in der Chirurgie
Symposium d.Dtsch.Ges.f.Ernährung
Mainz 29./30.März 1962: Sondenernährung und parenterale Ernährung
Dr.D.Steinkopff-Verlag, Darmstadt
56. SHOHL, A.T.,
K.D.BLACKFAN: The Intravenous Administration of Crystalline Amino Acids to Infants
J.Nutr. 20,305 (1940)
57. STEINBEREITHNER, K.; Aminosäuren als Eiweißersatz
Anaest. 7,238 (1958)
58. TREMOLIERES, J.: Utilisation metabolique de melanges d'acides aminés chez l'homme
Internat.Z.Vitaminforschung 30,151 (1959)

L e b e n s l a u f

Ich, Udo Braun, wurde am 11. Oktober 1942 als Sohn des Dr. med. Ludwig Braun und seiner Ehefrau Gertrud Braun, geb. Oetterich, in Bayreuth geboren.

1948 wurde ich in Nürnberg eingeschult und setzte meine Schulbildung in Bayreuth fort.

Von 1952 bis 1956 besuchte ich das Humanistische Gymnasium in Bayreuth, anschließend bis zur Erlangung des Abiturs im Jahre 1962 das Humanistische Gymnasium in Nürnberg.

1962 begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen - Nürnberg das Studium der Medizin und bestand im Frühjahr 1966 das Physikum.

Im August 1969 habe ich das medizinische Staatsexamen an der Universität Erlangen - Nürnberg mit Erfolg abgelegt.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
